

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 28 SEP 2004	
WIPO	PCT

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 36 716.0

**Anmeldetag:** 11. August 2003

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH,  
64293 Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-morpholinonen

**IPC:** C 07 D, C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. März 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wallner

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

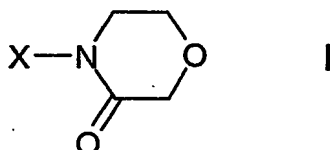
**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung**

**64271 D a r m s t a d t**

**Verfahren zur Herstellung von  
N-Aryl-morpholinonen**

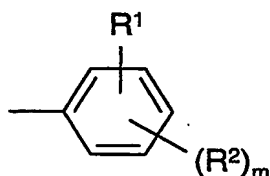
# Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-morpholinonen

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin

X



$R^1$   $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{F}$  oder  $\text{Cl}$ ,

$R^2$   $\text{H}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

$R^3$   $\text{H}$ ,  $\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,

$R^4$   $\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,

$R^5$   $\text{H}$  oder  $\text{A}'$ ,

$\text{Ar}$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$  oder  $\text{S(O)}_n\text{A}$  substituiertes Phenyl,

$\text{Het}$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{S(O)}_n\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff ( $=\text{O}$ ) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

$\text{A}'$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

10

sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



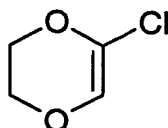
15

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

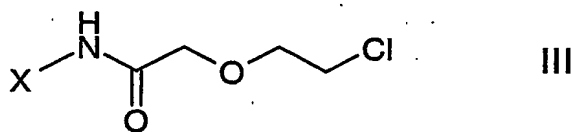
mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin

20



25

zu einer Verbindung der Formel III



30

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

35

b) dann eine Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I cyclisiert,

und

c) diese gegebenenfalls in ihr Salz überführt,

indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue verbesserte Verfahren zur Herstellung von Vorstufen zu Faktor Xa-Inhibitoren aufzufinden.

Im Vergleich zu bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik ist das erfindungsgemäße Verfahren kürzer und effizienter.

Faktor Xa Inhibitoren können zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die Inhibierung des Faktors Xa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15 Die Inhibierung des Faktors VIIa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

20 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25 Die Inhibierung von Faktor IXa und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

30

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt. Die im nachfolgenden aufgeführ-

35

ten Publikationen beschreiben eine antitumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

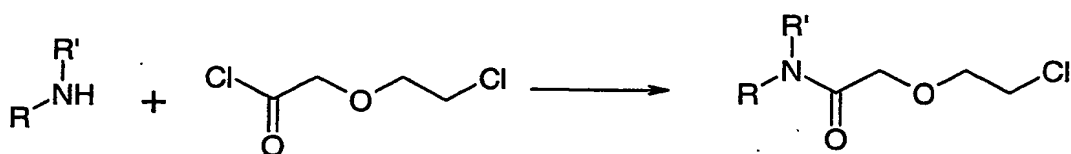
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

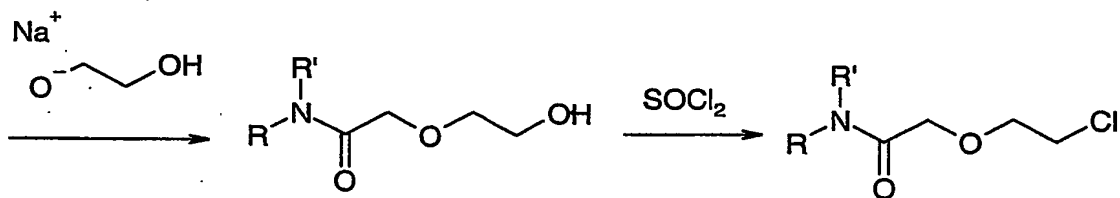
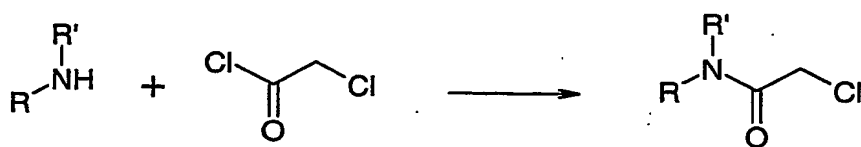
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

In WO 02/057236 sind andere Verfahren und Morpholinon-Vorstufen beschrieben.

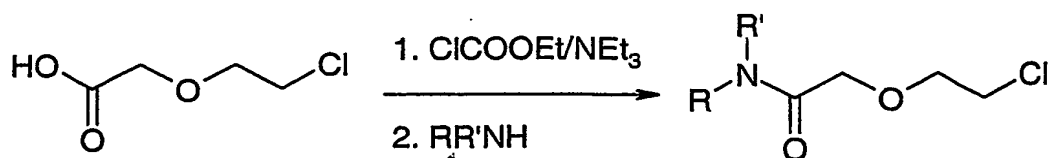
Zur Herstellung von 2-(2-Chlorethoxy)-acetamiden sind in der Literatur folgende Methoden bekannt:



Diese Methode ist z. B. beschrieben in US 3 074 939, BE 776767 und DE 1922613.



Diese Methode ist z. B. beschrieben in G. May, D. Peteri, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 718 (1973).



5

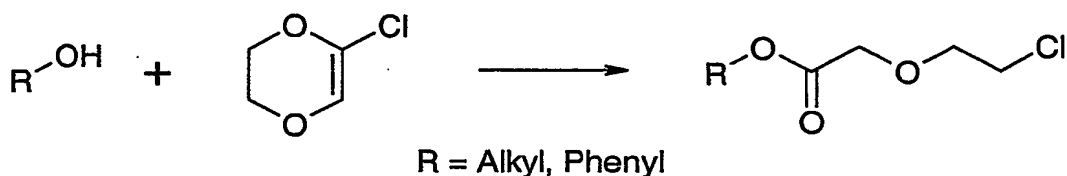
Diese Methode ist z. B. beschrieben in DE 2150075.

Diese Methoden besitzen jedoch Nachteile. So sind viele Reaktionsstufen nötig oder die Ausgangsmaterialien sind teuer.

10

Von M. J. Astle, J. D. Welks, J. Org. Chem. 26, 4325 (1961) ist folgende Reaktion bekannt:

15



20

Wir haben überraschend gefunden, dass auch Arylamine, sofern sie einen  $\text{pK}_a$  kleiner oder gleich 3 besitzen, mit 2-Chlordioxen zu 2-(2-Chlorethoxy)-acetamiden reagieren.

25



30

Im Hinblick auf M. J. Astle, J. D. Welks, J. Org. Chem. 26, 4325 (1961) ist dies unerwartet, da Amine wie Ammoniak, Benzylamin, 8-Amino-chinolin oder 4-Methoxyanilin nicht oder sehr schlecht reagieren.

Vergleich von  $\text{pK}_a$ -Werten:

35

Benzylamin	9.5
Ammoniak	9.24



8-Aminochinolin 0.7 (NH<sub>2</sub>-Gruppe) und 4.0 (Chinolinstickstoff). Der basische Chinolinstickstoff verhindert die Reaktion.

4-Methoxyanilin 5.4

5

4-Nitroanilin 1.0

4-Cyanoanilin 1.7

3-Nitroanilin 2.5

2-Methyl-4-nitroanilin 1.04

10

Methyl-4-aminobenzoat 1.5

4-Aminobenzophenon 2.2

2-Nitroanilin -0.23

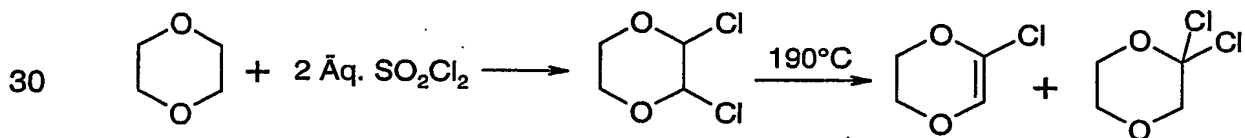
15

Vorteilhaft ist bei der Umsetzung ein Zusatz einer Säure, z. B. einer Brönsted-Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder einer Lewis-Säure oder aber ein Zusatz von 2,2-Dichlordioxen, einer Verbindung, die, wie aus der Literatur (R. K. Summerbell, H. E. Lunk, J. Am. Chem. Soc. 79, S. 4802, 1957) bekannt ist, leicht in Chlorwasserstoff und 2-Chlordioxen dissoziiert. Die Reaktion kann in vielen Lösungsmitteln, z. B. Toluol, Acetonitril, Dioxan, aber auch in Substanz, also ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Typische Reaktionstemperaturen sind 0 bis 150 °C, in der Regel um 80 °C, z.B. zwischen 70 und 90 °C.

20

25

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der leichten Zugänglichkeit von 2-Chlordioxen bzw. 2,2-Dichlordioxan.

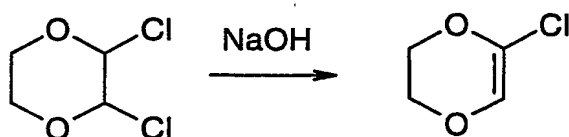


35

Die Herstellung von 2,3-Dichlordioxan ist z. B. beschrieben in M. Iyoda et al, Heterocycles, 54, S. 833, 2001. Die thermische Eliminierung von Chlorwasserstoff ist beschrieben in US 2 756 240. Bei dieser Methode

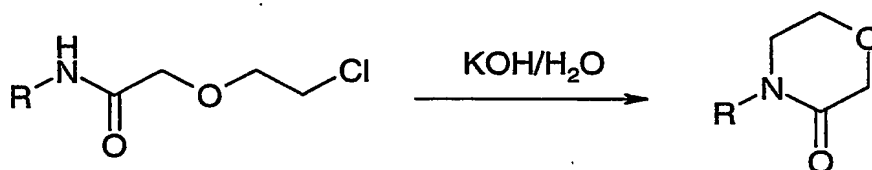
erhält man 2-Chlordioxen, das mit einem gewissen Anteil 2,2-Dichlordioxan (typischerweise 5 bis 50%) verunreinigt ist.

Von N. V. Kuznetsov, I. I. Krasavtsev, Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.) 44, S. 77, 1987 sind Methoden zur Herstellung von 2-Chlordioxen aus 2,3-Dichlordioxan mit Natriumhydroxid beschrieben.



Die Cyclisierung von Chlorethoxyacetamiden zu Morpholinonen wurde bislang nur in zwei Veröffentlichungen beschrieben, in DE 922613 und L. Fumagalli et al. Pharmazie 30, 78 (1975).

In beiden Fällen handelt es sich um Trijodbenzoesäure- und Trijodphenylalkansäurederivate.



Dieses Verfahren eignet sich jedoch nur für Substrate, die wasserlöslich sind, wie in den obigen Dokumenten, in denen R stets eine freie Carbonsäuregruppe enthält.

Wir haben gefunden, dass sich Chlorethoxyacetamide vorzugsweise mit schwachen Basen wie z.B. Caesiumcarbonat oder Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Acetonitril zu Morpholinonen cyclisieren lassen.

Vor- und nachstehend bedeutet A Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-

Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

A' bedeutet bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

Cycloalkyl hat 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOR<sup>3</sup>, COR<sup>3</sup> oder Cl.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, Hal oder A.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar.

R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise A.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>5</sup> oder CN substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>5</sup> oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl.

Het ist unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert und bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-,

5  
-4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 10 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder 15 -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 20 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 25 2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 30 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-35 benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-

Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

m bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.

Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise ein Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{COR}^3$  oder Cl,

$R^2$  H, Hal oder A bedeuten.

Bevorzugt ist weiterhin ein Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ , F oder Cl,

$R^2$  H, Hal oder A,

$R^3$  H, A,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$  bedeuten.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar Phenyl bedeutet.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$  A bedeutet.

Weiter ist bevorzugt ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{CF}_3$ , F oder Cl,

$R^2$  H, Hal oder A',

$R^3$  H, A' oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,

Ar Phenyl,

$R^5$  H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
bedeuten.

- 5 Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe
- 4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
10 4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin,  
4-(4-Benzoylphenyl)-3-oxo-morpholin.
- 15 Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei das Amin der Formel II einen  $pK_a$ -Wert  $\leq 3$  aufweist.
- 20 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man in einem ersten Schritt a) Verbindungen der Formel II mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin zu einer Verbindung der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, sie
- 25 kann aber auch ohne Lösungsmittel in Substanz durchgeführt werden. Vorteilhaft ist ein Zusatz einer Säure, z. B. einer Brönsted-Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder einer Lewis-Säure oder aber ein Zusatz von 2,2-Dichlordioxen, einer Verbindung, die, wie aus der Literatur (R. K. Summerbell, H. E. Lunk, J. Am. Chem. Soc. 79, S. 4802, 1957) bekannt
- 30 ist, leicht in Chlorwasserstoff und 2-Chlordioxen dissoziiert. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zehn Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  $0^\circ$  und  $150^\circ$ , normalerweise zwischen  $20^\circ$  und  $130^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $60^\circ$  und  $110^\circ$ , ganz
- 35 besonders bevorzugt zwischen  $70^\circ$  und  $90^\circ$  C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt ist Acetonitril.

In einem zweiten Schritt b) werden Verbindungen der Formel III zu den Verbindungen der Formel I cyclisiert.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats. Ganz besonders bevorzugt sind schwache Basen wie Cäsium- oder Kaliumcarbonat.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, vorzugsweise zwischen einer und zwanzig Stunden, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 0° und 90°, vorzugsweise zwischen 10° und 70°, besonders bevorzugt zwischen 20° und 50° C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder



5     Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-  
methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylengly-  
koldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie  
10     Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie  
15     Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel, besonders bevorzugt ist Acetonitril.

15     Die Verfahrensschritte a) und b) können auch als Eintopfreaktion durchgeführt werden.

20     Nachdem sich Amin und 2-Chlordioxen vollständig umgesetzt haben, senkt man die Temperatur der Lösung und gibt einen Überschuss Alkalicarbonat (typischerweise 1,5 bis 4 Äquivalente) zu und rührt das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz.

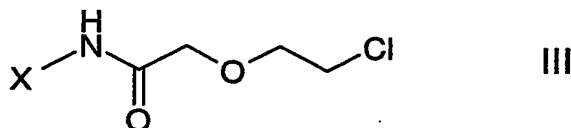
25     Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-

binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

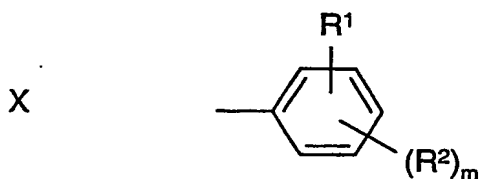
Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel III



worin



$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$  H, Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

$R^3$  H, A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

- 5  
10  
15  
20
- $R^4$  A,  $-[C(R^5)_2]_n$ -Ar oder  $-[C(R^5)_2]_n$ -Het,  
 $R^5$  H oder A',  
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$  oder  $S(O)_nA$  substituiertes Phenyl,  
Het einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_nA$  und/oder Carbonylsauerstoff ( $=O$ ) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
bedeuten,  
sowie ihre Salze.

25 Die Zwischenverbindungen sind wichtig zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Die bevorzugten Bedeutungen der Reste entsprechen denen wie oben ausgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

35  $R^1$   $NO_2$  oder CN,  
 $R^2$  H, ~~Ar~~ Hal oder A,  
bedeuten,  
sowie ihre Salze.

Bevorzugt sind weiterhin Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

R<sup>3</sup> H, A, ~~Ar~~ -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, 16 oder 17, worin

Ar Phenyl bedeutet,

sowie ihre Salze.

Bevorzugt sind weiterhin Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 15-18, worin

R<sup>4</sup> A bedeutet,

sowie ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 15-19, worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

Besonders bevorzugt sind Zwischenverbindungen nach Anspruch 20, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ ,

$R^2$  H, Hal oder  $A'$ ,

$R^3$  H,  $A'$  oder  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Ar}$ ,

Ar Phenyl,

$R^5$  H oder  $A'$ ,

$A'$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

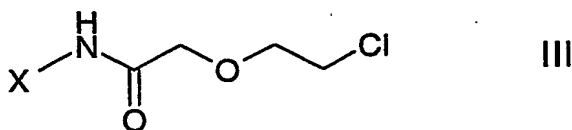
n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

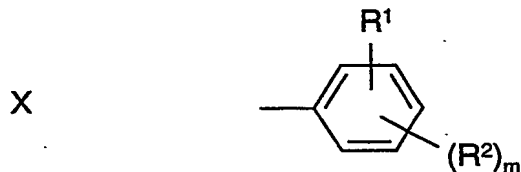
bedeuten,

sowie ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,



worin



$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , F oder Cl,

$R^2$  H, Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Het}$ ,  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^3\text{)}_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

$R^3$  H, A,  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Het}$ ,

$R^4$  A,  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5\text{)]}_n\text{-Het}$ ,

- $R^5$  H oder  $A'$ ,  
 $Ar$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$  oder  $S(O)_nA$  substituiertes Phenyl,  
 $Het$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$ ,  $S(O)_nA$  und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 $A'$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 $A$  unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-CH=CH-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
bedeuten,  
sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) eine Verbindung der Formel II

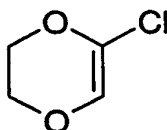


II

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin



umsetzt,  
und

gegebenenfalls die Verbindung der Formel III in ihr Salz überführt.

Die Bedingungen des Verfahrens, insbesondere die bevorzugten sind die gleichen wie unter dem Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I angegeben.

Die bevorzugten Bedeutungen der Reste entsprechen denen wie oben ausgeführt, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 22 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$   $\text{H}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

$R^3$   $\text{H}$ ,  $\text{A}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

$R^4$   $\text{A}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

$R^5$   $\text{H}$  oder  $\text{A}'$ ,

$\text{Ar}$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$  oder  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  substituiertes Phenyl,

$\text{Het}$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff ( $=\text{O}$ ) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

$\text{A}'$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

$\text{A}$  unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
bedeuten.

5

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

10

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder CN,  
 $R^2$  H, Hal oder A,  
bedeuten.

15

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

20

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder CN,  
 $R^2$  H, Hal oder A,  
 $R^3$  H, A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,  
bedeuten.

25

Weiter bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

Ar Phenyl bedeutet.

30

Bevorzugt ist auch ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^4$  A bedeutet.

35

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,



worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A',

R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,

Ar Phenyl,

R<sup>5</sup> H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

bedeuten.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>;

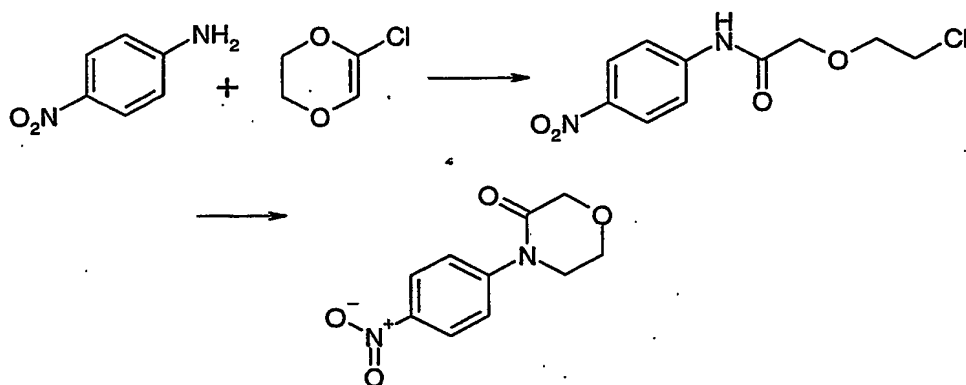
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup>;

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel 1**

#### **4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin**

Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Schema:



### 1.1 ohne Lösungsmittel:

1.00 g (7.24 mmol) 4-Nitroanilin wird mit 1.53 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und die Mischung unter Rühren auf 80°C erhitzt. Es bildet sich innerhalb einer Stunde eine feste braune Masse, die wieder flüssig wird und innerhalb der folgenden 12 Stunden kristallisiert. Das Rohprodukt wird aus Ethanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Man erhält 1.80 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(4-nitro-phenyl)-acetamid ("A1") als gelbliche Kristalle, F. 101-102°C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.82 (m; 4H), 4.23 (s; 2H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 9 Hz, 2H), 10.34 (s, 1H).

### 1.2 in Acetonitril:

Eine Lösung von 276 mg (2.00 mmol) 4-Nitroanilin in 2 ml Acetonitril wird mit 310 mg eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und die Lösung unter Rühren 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: 360 mg "A1" als gelbliche Kristalle.

1.3 1 kg "A1" wird bei Raumtemperatur in 5 Liter Acetonitril gelöst, mit 835 g Kaliumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man erwärmt auf 50°, arbeitet analog Beispiel 6 auf und erhält 4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin ("A2"), F. 150-152°.

**Beispiel 2****4-(4-Nitro-2-methyl-phenyl)-3-oxo-morpholin**

5

10

15

Eine Lösung von 1.10 g (7.24 mmol) 2-Methyl-4-nitroanilin in 20 ml THF wird mit 1.05 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 1 : 1) versetzt und zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand, eine braune viskose Flüssigkeit, 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Nach Abkühlen wird der Rückstand aus Toluol/tert. Butylmethylether umkristallisiert: 1.50 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(2-methyl-4-nitrophenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle, F. 113-114°C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 2.35 (s; 3H), 3.82 (m; 4H), 4.23 (s; 2H), 8.05 (d, J = 8Hz, 1 H) 8.09 (dd, J = 9 Hz, J = 1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).

20

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Nitro-2-methyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 237.

**Beispiel 3**

25

**4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin**

30

35

1.12 g (8.12 mmol) 2-Nitroanilin wird mit 1.12 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 89 : 11) versetzt und die Mischung unter Rühren auf 80°C erhitzt. Es bildet sich eine viskose Flüssigkeit, die 3 Stunden gerührt wird. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 2.1 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(2-nitrophenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.84 (m; 4H), 4.25 (s; 2H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H).

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 223.

#### **Beispiel 4**

##### **4-(4-Cyanphenyl)-3-oxo-morpholin**

Ein Gemisch von 959 mg (8.12 mmol) 4-Aminobenzonitril und 1.12 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 89 : 11) wird unter Rühren 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 1.9 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(4-cyanphenyl)-acetamid als gelbliche Kristalle. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.82 (m; 4H), 4.19 (s; 2H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Cyanphenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 203.

#### **Beispiel 5**

##### **4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin**

Ein Gemisch von 1.23 mg (8.12 mmol) Methyl-4-aminobenzoat und 1.12 g eines Gemischs von 2-Chlordioxen und 2,2-Dichlordioxan (Molverhältnis 89 : 11) wird unter Rühren 18 Stunden auf 80° C erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert das Produkt: 2.2 g 4-[2-(2-Chlorethoxy)-acetylamino]-benzoesäuremethylester als gelbliche Kristalle. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.82 (m; 7H), 4.20 (s; 2H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 10.15 (s, 1H).

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 236.

### **Beispiel 6**

5

#### **Eintopfreaktion zur Herstellung von "A2"**

10

Eine Lösung von 6.00 g (24.9 mmol) 4-Nitroanilin in 40 ml Acetonitril wird mit 6.40 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) versetzt und 18 Stunden bei 80° C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 40° C abgekühlt, mit 18.0 g (130 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 14 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, der Rückstand gut mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert: 8.2 g bräunliche Kristalle ("A2"), F. 150-152°C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.86 (t, J = 5 Hz; 2H), 4.02 (t, J = 5 Hz; 2H), 4.28 (s; 2H), 7.77 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 9 Hz, 2H).

15

20

### **Beispiel 7**

#### **4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin**

25

Ein Gemisch von 1.12 g (8.12 mmol) 3-Nitroanilin und 1.11 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) wird unter Rühren 24 Stunden auf 80° C erhitzt. Man erhält 2.1 g 2-(2-Chlorethoxy)-N-(3-nitrophenyl)-acetamid als braunes Öl. ESI 259.

30

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 223.

35

**Beispiel 8****4-(4-Benzoyl-phenyl)-3-oxo-morpholin**

5

Ein Gemisch von 1.60 g (8.12 mmol) 4-Aminobenzophenon und 1.11 g 2-Chlordioxen (enthält 6% 2,2-Dichlordioxan) wird unter Rühren 24 Stunden auf 80° C erhitzt. Man erhält 2.6 g N-(4-Benzoylphenyl)-2-(2-chlorethoxy)-acetamid als braunes Öl. ESI 318.

10

Die Cyclisierung erfolgt analog 1.3.

Man erhält 4-(4-Benzoyl-phenyl)-3-oxo-morpholin, ESI 282.

15

20

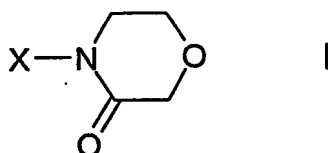
25

30

35

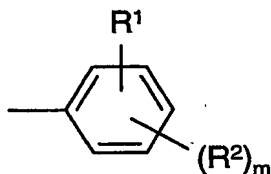
# Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



worin

X



R¹

NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

R²

H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

R³

H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R⁴

A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

R⁵

H oder A',

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A substituiertes Phenyl,

Het

einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aro-

matischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

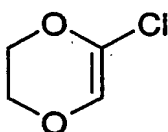
a) eine Verbindung der Formel II



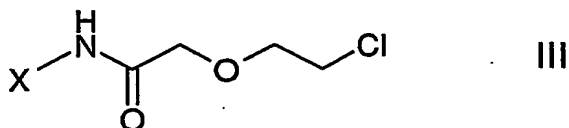
worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin



zu einer Verbindung der Formel III



worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,



umsetzt,

b) dann eine Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I cyclisiert,

und

c) diese gegebenenfalls in ihr Salz überführt, indem man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{COR}^3$  oder Cl,

$R^2$  ~~Ar~~ H, Hal oder A,

bedeuten,

sowie ihrer Salze.

3. Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,

$\text{CF}_3$ , F oder Cl,

$R^2$  H, Hal oder A,

$R^3$  ~~Ar~~ H, A,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,

bedeuten,

sowie ihrer Salze.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

Ar Phenyl bedeutet,

sowie ihrer Salze.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
- 5       $R^4$       A bedeutet,  
sowie ihrer Salze.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
- 10       $R^1$        $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{CF}_3$ , F oder Cl,  
          $R^2$       H, Hal oder A',  
          $R^3$       H, A' oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  
         Ar      Phenyl,  
15       $R^5$       H oder A',  
         A'      unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
         Hal      F, Cl, Br oder I,  
         n      0, 1 oder 2,  
         bedeuten,  
20      sowie ihrer Salze.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei das Amin der Formel II einen  $\text{pK}_a$ -Wert  $\leq 3$  aufweist.
- 25      8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, wobei die Verfahrensschritte a) und b) als Eintopfreaktion durchgeführt werden.
- 30      9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, wobei der Verfahrensschritt a) bei einer Temperatur zwischen 0 und 150 °C durchgeführt wird.
- 35      10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der Verfahrensschritt a) bei einer Temperatur zwischen 70 und 90 °C durchgeführt wird.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,  
wobei die Cyclisierung in einem inerten Lösungsmittel oder  
-gemisch, in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids,  
-carbonats oder -bicarbonats erfolgt.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,  
wobei die Cyclisierung in Gegenwart von Cäsium- oder  
Kaliumcarbonat erfolgt.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,  
wobei das Verfahren als Eintopfreaktion in Acetonitril erfolgt.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, zur Her-  
stellung von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

4-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,

4-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,

4-(2-Nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,

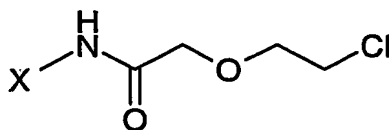
2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-3-oxo-morpholin,

4-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-oxo-morpholin,

4-(4-Benzoylphenyl)-3-oxo-morpholin,

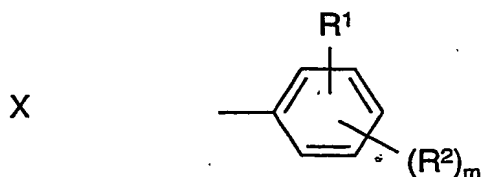
sowie ihrer Salze.

15. Zwischenverbindungen der Formel III



III

worin



5

R<sup>1</sup>NO<sub>2</sub> oder CN,R<sup>2</sup>

H, Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COOR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,  
 -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, COR<sup>3</sup>,  
 SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

10

R<sup>3</sup>H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,R<sup>4</sup>A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,R<sup>5</sup>

H oder A',

15

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> oder S(O)<sub>n</sub>A  
 substituiertes Phenyl,

20

Het

einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  
 Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A  
 und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein-  
 oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aro-  
 matischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-  
 Atomen,

25

A'

unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-  
 12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch  
 O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen  
 und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein kön-  
 nen,

30

Hal

F, Cl, Br oder I,

35

n

0, 1 oder 2,

m

0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,  
sowie ihre Salze.

5

16. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$  ~~Ar~~ H, Hal oder A,

bedeuten,

sowie ihre Salze.

10

17. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$  H, Hal oder A,

$R^3$  ~~Ar~~ H, A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Het}$ ,

15

bedeuten,

sowie ihre Salze.

20

18. Zwischenverbindungen nach Anspruch 15, 16 oder 17, worin

Ar Phenyl bedeutet,

sowie ihre Salze.

25

19. Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche  
15-18, worin

$R^4$  A bedeutet,

sowie ihrer Salze.

30

20. Zwischenverbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche  
15-19, worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$  H, Hal oder A',

$R^3$  H, A' oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-Ar}$ ,

35

Ar Phenyl,

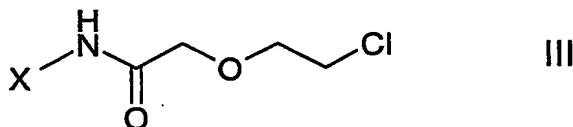
$R^5$  H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 0, 1 oder 2,  
 5 bedeuten,  
 sowie ihre Salze.

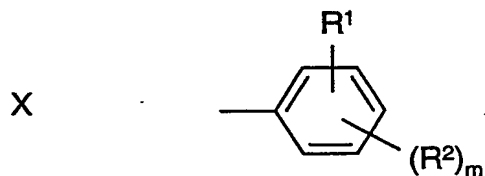
21. Zwischenverbindungen nach Anspruch 20, worin

10 R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>,  
 R<sup>2</sup> H, Hal oder A',  
 R<sup>3</sup> H, A' oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar,  
 Ar Phenyl,  
 15 R<sup>5</sup> H oder A',  
 A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1 oder 2,  
 m 0, 1 oder 2,  
 20 bedeuten,  
 sowie ihre Salze.

22. Verfahren zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,



30 worin



R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,  
 CF<sub>3</sub>, F oder Cl,

	$R^2$	H, Hal, A, $OR^3$ , $N(R^3)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^3$ , $CON(R^3)_2$ , $NR^3COA$ , $NR^3CON(R^3)_2$ , $NR^3COOR^3$ , $NR^3SO_2A$ , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ , $-[C(R^5)_2]_n-Het$ , $-[C(R^5)_2]_n-Cycloalkyl$ , $COR^3$ , $SO_2N(R^3)_2$ oder $SO_2R^4$ ,
5	$R^3$	H, A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ oder $-[C(R^5)_2]_n-Het$ ,
	$R^4$	A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ oder $-[C(R^5)_2]_n-Het$ ,
	$R^5$	H oder A',
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch
10		Hal, A, $OR^5$ , $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^5$ , $CON(R^5)_2$ , $NR^5COA$ , $NR^5SO_2A$ , $COR^5$ , $SO_2N(R^5)_2$ oder $S(O)_nA$ substituiertes Phenyl,
	Het	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch
15		Hal, A, $OR^5$ , $N(R^5)_2$ , $NO_2$ , CN, $COOR^5$ , $CON(R^5)_2$ , $NR^5COA$ , $NR^5SO_2A$ , $COR^5$ , $SO_2N(R^5)_2$ , $S(O)_nA$ und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
20	A'	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	A	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25		
	Hal	F, Cl, Br oder I,
30	n	0, 1 oder 2,
	m	0, 1, 2, 3 oder 4,
		bedeuten,
		sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
35	a)	eine Verbindung der Formel II



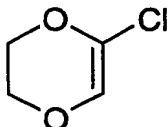
II

worin

X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit 5-Chlor-2,3-dihydro-[1,4]dioxin

5



10

umsetzt,

und

gegebenenfalls die Verbindung der Formel III in ihr Salz überführt.

15

23. Verfahren nach Anspruch 22 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

$R^2$   $\text{H}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  
 $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  
 $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  
 $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,

20

$R^3$   $\text{H}$ ,  $\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,

$R^4$   $\text{A}$ ,  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$  oder  $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$ ,

25

$R^5$   $\text{H}$  oder  $\text{A}'$ ,

$\text{Ar}$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N(R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON(R}^5)_2$ ,  
 $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$  oder  $\text{S(O)}_n\text{A}$   
substituiertes Phenyl,

30

$\text{Het}$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  
 $\text{Hal}$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{OR}^5$ ,  $\text{N(R}^5)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CON(R}^5)_2$ ,  
 $\text{NR}^5\text{COA}$ ,  $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$ ,  $\text{S(O)}_n\text{A}$   
und/oder Carbonylsauerstoff ( $=\text{O}$ ) substituierten ein-  
oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aro-

35



matischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten.

15

24. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

bedeuten.

20

25. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

R<sup>1</sup> NO<sub>2</sub> oder CN,

R<sup>2</sup> H, Hal oder A,

R<sup>3</sup> H, A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar oder -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het,

bedeuten.

25

30

26. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

Ar Phenyl bedeutet.

35

27. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^4$  A bedeutet.

28. Verfahren nach Anspruch 23 zur Herstellung von Zwischenverbindungen der Formel III,

worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder CN,

$R^2$  H, Hal oder A',

$R^3$  H, A' oder  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{Ar}$ ,

Ar Phenyl,

$R^5$  H oder A',

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

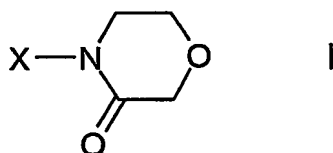
m 0, 1 oder 2

bedeuten.

### Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5



10

worin X die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung hat, sowie Vorstufen dazu.

15

20

25

30

35